

# Incidencija urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura u Dalmaciji

---

**Katić, Julija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:889780>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Julija Katić**

**INCIDENCIJA UROTELNIH KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA U  
DALMACIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentorica:**

**Izv. Prof .dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić**

**Split, prosinac 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Julija Katić**

**INCIDENCIJA UROTELNIH KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA U  
DALMACIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentorica:**

**Izv. prof. dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić**

**Split, prosinac 2020.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko tehnološki fakultet i Medicinski fakultet Split**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Nastavni predmet:** Primijenjena biokemija

**Tema rada** je prihvaćena na 64. sjednici Vijeća studija Farmacije te potvrđena na 28. sjednici Farmaceutskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i 26. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta.

**Mentorica:** izv.prof.dr.sc. Vedrana Čikeš Čulić

### INCIDENCIJA UROTELNIH KARCINOMA MOKRAĆNOG MJEHURA U DALMACIJI

Julija Katić

**Sažetak:**

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja je ispitati incidenciju urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura (Ta, T1, Cis) u 3 dalmatinske županije te utvrditi potencijalne razlike u rezultatima temeljem različitih parametara.

**Ispitanici i metode:** Provedeno istraživanje uključilo je 1058 pacijenata kojima je u razdoblju od 2011. do 2015. godine postavljena dijagnoza primarnog urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura (NMIBC, od engl. *non-muscle invasive bladder cancer*) te su liječeni u KBC Split, OB Zadar ili OB Šibenik. Podaci o spolu, starosti, godini dijagnoze, gradusu, postojanju recidiva i broju recidiva u promatranom razdoblju, prikupljeni su iz arhive KBC Split, OB Zadar i OB Šibenik. Podaci su potom uneseni u bazu podataka u kojoj su statističkim funkcijama i analizirani.

**Rezultati:** Analizom podataka o pacijentima utvrdili smo da ne postoji statistički značajna razlika u udjelu oboljelih prema spolu između 3 promatrane dalmatinske bolnice. Oboljele smo podijelili u 6 dobnih skupina temeljem kojih smo utvrđivali incidenciju bolesti prema starosti. Najveći broj pacijenata pripada dobnj skupini 70 – 79 godina. Medijan starosti pacijenta oboljelog od urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura je 69 godina. Promatrajući pojavu recidiva bolesti u 3 promatrana centra (KBC Split, OB Zadar, OB Šibenik) nije utvrđena statistički značajna razlika između pacijenata Zadarske i Šibensko-kninske županije, dok je u Splitsko-dalmatinskoj statistički značajno više nerecidivirajućih u odnosu na recidivirajuće tumore ( $P < 0,001$ ). Značajna razlika u rezultatima potvrđena je analizom pacijenata prema gradusu primarne dijagnoze u sve 3 bolnice i to tako da je najveća incidencija karcinoma visokog gradusa u Zadarskoj županiji, a najveća incidencija karcinoma niskog gradusa u Šibensko-kninskoj županiji ( $P < 0,001$ ).

**Zaključak:** Nije utvrđena statistički značajna razlika u incidenciji urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura između promatrane 3 dalmatinske županije, ali je utvrđena razlika prema gradusu karcinoma i djelomično prema recidiviranju karcinoma. Dobiveni rezultati pokazuju dobru usporedivost sa stranim kohortnim studijama na temu recidiva urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura.

**Ključne riječi:** urološka onkologija, karcinom mokraćnog mjehura, incidencija, recidivi, NMIBC

**Rad sadrži:** 41 stranicu, 10 slika, 8 tablica, 43 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| 1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin       | član – predsjednik povjerenstva |
| 2. prof. dr. sc. Maja Valić               | član                            |
| 3. izv. prof. dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić | član – mentor                   |

**Datum obrane:** 3.12.2020.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine Integrated  
Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Course title:** Medical chemistry and biochemistry

**Thesis subject** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 60 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no 28 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 26.

**Mentor:** Vedrana Čikeš Čulić, PhD, assoc. prof.

### THE INCIDENCE OF UROTHELIAL BLADDER CANCER IN DALMATIA

Julija Katić

#### Summary:

**Aim of the study:** The aim of this study was to investigate the incidence of urothelial bladder cancer (Ta, T1, Cis) in 3 Dalmatian counties and to determine potential differences in results based on different parameters.

**Patients and methods:** The study included 1058 patients who were diagnosed with primary urothelial bladder cancer (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) in the period from 2011 to 2015 and were treated at Split University Clinical Hospital Center (KBC Split), General Hospital Zadar (OB Zadar), General Hospital Šibenik (OB Šibenik). Data on sex, age, year of diagnosis, gradus, recurrence and number of recurrences in the observed period were collected from the archives of KBC Split, OB Zadar and OB Šibenik. The data were listed into a database and then statistically analyzed.

**Results:** There was no statistically significant difference in the proportion of patients with NMIBC by sex, in 3 Dalmatian hospitals. We have divided patients into 6 groups by age, which we used to determine the incidence of the disease according to age. The biggest number of patients belongs to the age group of 70 – 79 years. The median age of a patient with urothelial bladder cancer is 69 years. Observing the occurrence of disease recurrence in 3 observed centers (KBC Split, OB Zadar, OB Šibenik) no statistically significant difference was detected between patients from OB Zadar and OB Šibenik, while in KBC Split there was statistically significantly higher incidence of non recurrent, compared to recurrent tumors ( $P < 0,001$ ). A significant difference was confirmed by the analysis of patients according to the gradus of primary diagnosis of urothelial bladder cancers in all 3 observed hospitals. The highest incidence of high grade cancer was found in OB Zadar, while the highest incidence of low grade cancer was found in OB Šibenik ( $P < 0,001$ ).

**Conclusion:** No statistically significant difference was found in the incidence of urothelial bladder cancer, patient sex or age, between the observed 3 Dalmatian counties, but statistical significance in the carcinoma gradus and partial significance in tumor recurrence, was observed. The obtained results show good comparability with foreign cohort studies on the recurrence of urothelial bladder cancer.

**Key words:** urologic oncology, bladder cancer, incidence, recurrences, NMIBC

**Theses contains:** 41 pages, 10 figures, 8 tables, 43 references

**Original in:** Croatian

#### Defence committee:

- |  |              |
|--|--------------|
| 1. Ana Šešelja Perišin, assist. prof., PhD | chair person |
| 2. Maja Valić, prof., PhD                  | member       |
| 3. Vedrana Čikeš Čulić, assoc. prof., PhD  | supervisor   |

**Defence date:** 3<sup>rd</sup> december 2020.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA.....	2
1.1.1. Epidemiologija i patohistologija.....	2
1.1.2. Etiologija.....	3
1.1.3. Klinička slika i dijagnostika.....	5
1.1.4. Klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura.....	6
1.1.5. Liječenje.....	11
2. HIPOTEZA I CILJ.....	14
2.1. Hipoteza.....	15
2.2. Cilj rada .....	15
3. MATERIJALI I METODE.....	16
3.1. Ispitanici i materijali.....	17
3.2. Metode obrade i prikupljanja podataka .....	17
3.2.1. Statistička obrada podataka.....	17
3.3. Opis istraživanja.....	17
4. REZULTATI .....	19
4.1. Rezultati istraživanja .....	20
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČAK.....	31
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	33
8. SAŽETAK.....	38
9. SUMMARY .....	40
10. ŽIVOTOPIS .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## **Zahvala**

*Najveću zahvalnost dugujem mojim roditeljima i sestri koji su svojom neizmjernom ljubavlju i razumijevanjem bili najveća podrška na mojem putu.*

*Hvala mojim dragim prijateljicama Matei, Marini i Nikolini s kojima sam podijelila svaki korak do svog, ali i do našeg zajedničkog cilja.*

*Veliko hvala mojoj mentorici, profesorici Vedrani Čikeš Čulić i doktoru Mirnesu Selimoviću koji su nesebičnim dijeljenjem svojih znanja, savjeta i vremena pomogli pri pisanju ovog rada.*

*Bilo mi je zadovoljstvo raditi s Vama.*

## Popis kratica

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija, engl. *World Health Organisation*

NAT2 – N-acetiltransferaza 2

Tis – urotelni karcinom *in situ*

TURB – transuretralna resekcija mokraćnog mjehura, engl. *transurethral resection of the bladder*

UZV – ultrazvuk

CT – kompjuterizirana tomografija, engl. *computed tomography*

MRI – magnetska rezonanca, engl. *magnetic resonance imaging*

TUR – transuretralna resekcija, engl. *transurethral resection*

AJCC – engl. *American Joint Committee of Cancer*

NCCN – engl. *National Comprehensive Cancer Network*

NMIBC – mišićno neinvazivni karcinom mokraćnog mjehura, engl. *non – muscle invasive bladder cancer*

MIBC – mišićno invazivni karcinom mokraćnog mjehura, engl. *muscle – invasive bladder cancer*

LG – niski gradus, engl. *low grade*

HG – visoki gradus, engl. *high grade*

ISUP – Međunarodno društvo urološke patologije, engl. *International Society of Urological Pathology*

NILGC – neinvazivni papilarni urotelni karcinom niskog gradusa, engl. *noninvasive low-grade papillary urothelial carcinoma*

NIHGC – neinvazivni papilarni urotelni karcinom visokog gradusa, engl. *noninvasive high-grade papillary urothelial carcinoma*

SI – pojedinačna instilacija, engl. *single instillation*

MMC – mitomicin C

BCG – *Bacillus Calmette – Guérin*

EORTC - Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka, engl. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer*



RC – radikalna cistektomija, engl. *radical cystectomy*

DFS – preživljanje bez bolesti, engl. *disease – free survival*

KBC – klinički bolnički centar

OB – opća bolnica

## **Popis slika**

Slika 1 – Cistoskopija s transuretralnom resekcijom (TUR) kod muškaraca.

Slika 2 – Cistoskopija s transuretralnom resekcijom (TUR) kod žena.

Slika 3 – Vrste karcinoma mokraćnog mjehura prema različitim gradusima i stupnjevima invazivnosti.

Slika 4 – Usporedba klasifikacije urotelnih karcinoma prema WHO iz 1973. i WHO 2004/16.

Slika 5 – Raspodjela incidencije NMIBC prema dobnim skupinama u 3 dalmatinske županije.

Slika 6 – Usporedba incidencije NMIBC prema gradusu (niski gradus, visoki gradus, Cis) između 3 dalmatinske županije u razdoblju od 2011. do 2015.godine.

Slika 7 – Usporedba udjela oboljelih od NMIBC prema gradusu, prema ukupnom broju oboljelih.

Slika 8 – Usporedba incidencije recidiva NMIBC u 3 dalmatinske županije u razdoblju od 2011. do 2015.godine.

Slika 9 – Usporedba udjela u pojavnosti recidiva NMIBC prema ukupnom broju oboljelih.

Slika 10 – Usporedba rezultata ispitivanja incidencije recidiva dobivenih analizom podataka iz 3 dalmatinske županije s rezultatima kohortnog istraživanja provedenog na odabranoj kohorti francuskih pacijenata. Usporedba incidencije NMIBC prema spolovima. Simon M i suradnici.

## **Popis tablica**

Tablica 1 – Histološka klasifikacija urotelnih karcinoma Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004.godine (engl. *World Health Organisation, WHO*).

Tablica 2 – 2017. TNM klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura prema AJCC, 8. izdanje (engl. *American Joint Committee on Cancer*).

Tablica 3 – Klasifikacija urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura prema WHO iz 1973. i prema WHO iz 2004./2016.

Tablica 4 – Osnovne značajke pacijenata i karcinoma analiziranih u ovom istraživanju.

Tablica 5 – Statistička obrada incidencije NMIBC između spolova.

Tablica 6 – Statistička obrada udjela oboljelih od NMIBC prema gradusu i prema ukupnom broju oboljelih.

Tablica 7 – Statistička obrada oboljelih od NMIBC prema pojavnosti recidiva bolesti, prema ukupnom broju oboljelih

Tablica 8 – Odnos pojave recidiva u odnosu na oboljenje od NMIBC prema spolovima u bolnicama 3 dalmatinske županije: Splitsko – dalmatinske (KBC Split), Zadarske (OB Zadar), Šibensko – kninske (OB Šibenik).

## **1. UVOD**

## 1.1. KARCINOM MOKRAĆNOG MJEHURA

### 1.1.1. Epidemiologija i patohistologija

Prema učestalosti karcinoma u svijetu, karcinom mokraćnog mjehura zauzima 7. mjesto u muškoj populaciji, dok uzimajući u obzir oba spola zauzima 11. mjesto. (1)

Kod muškaraca je 4 puta češće dijagnosticiran nego kod žena, s globalnom incidencijom 9.6 za muškarce i 2.4 za žene ( na 100 000 ljudi/godinu). (2) Prosječna starost pacijenata u vrijeme dijagnoze kreće se od 65 – 70 godina. (3)

Najčešće dijagnosticirani tip jest karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura – urotelni karcinom (90%) (histološka klasifikacija, Tablica 1), dok neurotelni tip čine karcinom skvamoznih stanica (3%), adenokarcinom (2%) i karcinom malih stanica (1%). (4,5)

**Tablica 1.** – Histološka klasifikacija urotelnih karcinoma Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. godine (engl. *World Health Organisation, WHO*) (4)

---

#### INVAZIVNI UROTELNI KARCINOM

**S pločastom diferencijacijom**

**S glandularnom diferencijacijom**

**S trofoblastičnom diferencijacijom**

**Gnjezdasti**

**Mikrocistični**

**Mikropapilarni**

**Nalik limfoepiteliomu**

**Nalik limfomu**

**Plazmocitoidni**

**Sarkomatoidni**

**Velikostanični**

**Nediferencirani**

---

---

## NEINVAZIVNI UROTELNI TUMORI

---

### Urotelni karcinom *in situ*

Neinvazivni papilarni karcinom, visoki gradus

Neinvazivni papilarni karcinom, niski gradus

Neinvazivna papilarna neoplazma niskog malignog potencijala

### Urotelni papilom

Invertirani urotelni papilom

---

### 1.1.2. Etiologija

Utvrđeni čimbenici rizika za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura uključuju muški spol, stariju dob, bijelu rasu, profesionalnu izloženost određenim kemikalijama, pušenje duhana, terapiju lijekovima (pioglitazon, ciklofosfamid), kroničnu infekciju mokraćnog mjehura (šistosomijaza), karcinom mokraćnog mjehura u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (6).

Pušenje je najznačajniji čimbenik rizika za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura te se procjenjuje da čini uzrok u 50% dijagnosticiranih slučajeva (7). Duhanski dim sadrži aromatske amine kao što su  $\beta$ -naftilamin i policiklički aromatski hidrokarboni koji se izlučuju bubrezima i tako ostvaruju karcinogeni učinak na cijeli mokraćni sustav. Pasivno pušenje također je povezano s povećanim rizikom oboljenja. (8)

Profesionalna izloženost aromatskim aminima (2-naftilamine, 4-aminobifenil i benzidin) koje pronalazimo u proizvodima kemijske industrije, industrije boja, plastike, gume i metala, predstavlja drugi najvažniji čimbenik rizika zauzimajući 10% dijagnosticiranih slučajeva. (9) Međutim, uvođenjem smjernica za zaštitu na radu, danas je u industrijski razvijenim zemljama smanjen rizik oboljenja od karcinoma mokraćnog mjehura za radnike u kemijskoj industriji. (9)

Iako nije otkrivena značajna genetska varijacija koja bi bila odgovorna za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura, utvrđeno je da postojanje karcinoma u obiteljskoj anamnezi, povećava rizik za razvoj istog u prvom i drugom koljenu, uključujući i karcinom mokraćnog mjehura. (10,11) Međutim, utvrđena je interakcija gen – okoliš. (8) Naime, kod sporih acetilatora NAT2 (N-acetiltransferaza 2) - koji su koristili trajne boje za kosu utvrđen je povećan rizik za oboljenje od karcinoma mokraćnog mjehura. (8)

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) utvrdila je da izloženost anorganskom arsenu u vodi za piće predstavlja opasnost od razvoja karcinoma, sa snažnim dokazima za karcinom pluća i mokraćnog mjehura. (12) U novijim analizama provedenim u Čileu, ustanovljeno je da se stopa smrtnosti od karcinoma pluća, bubrega i mokraćnog mjehura počela povećavati otprilike 10 godina nakon početka izlaganja visokim dozama arsena i svoj je vrhunac dosegla najmanje 20 godina nakon smanjenja izloženosti istom. (13) Međutim, provedena meta analiza pružila je nedostatne dokaze povećanog rizika razvoja karcinoma pluća i mokraćnog mjehura nakon izlaganja niskim dozama arsena u vodi za piće, do 150 µg/L, najviše proučene koncentracije arsena u vodi. (12)

Iako slabi, trenutni dokazi sugeriraju da liječenje pioglitazonom može povećati rizik od razvoja karcinoma mokraćnog mjehura – ovisno o dozi i ovisno o trajanju liječenja istim lijekom. (14) Pacijente koji su na dugotrajnoj terapiji visokim dozama pioglitazona potrebno je nadzirati kako bi se na vrijeme uočili eventualni početni simptomi koji bi sugerirali na karcinoma mokraćnog mjehura. (14)

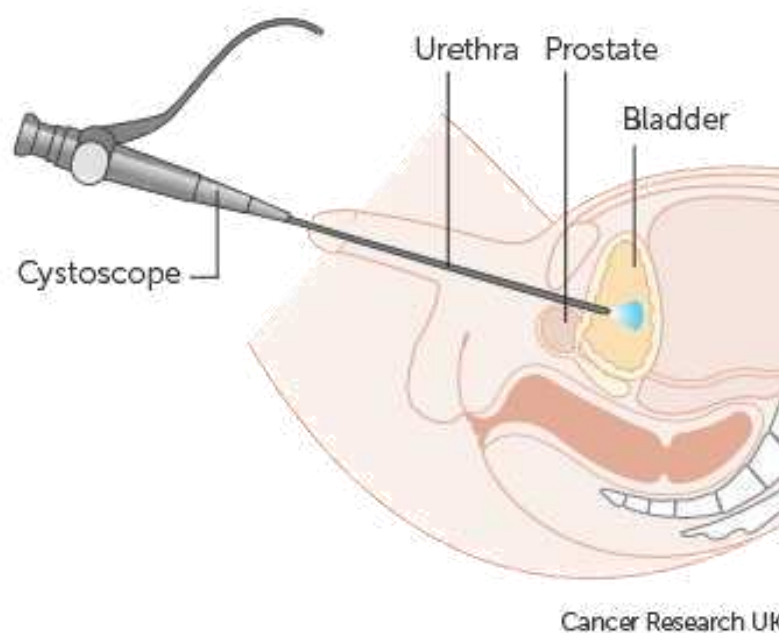
Ciklofosfamid, lijek korišten u terapiji različitih maligniteta, poznati je faktor rizika za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura. (15) Aktivni metaboliti ciklofosfamida koncentriraju se u urinu te direktnim kontaktom s urotelom ostvaruju toksični učinak na mokraćni mjehur čime dolazi do povećanog rizika za razvoj karcinoma mokraćno mjehura godinama nakon terapije. (15) Sukladno tome, ciklofosfamid bi trebalo koristiti u najmanjoj učinkovitoj dozi, a za pacijente koji primaju više od 20 g lijeka preporuča se rutinska analiza urina svakih 3 – 6 mjeseci zbog rizika od pojave mikroskopske hematurije. (16)

Parazitska trematoda, *Schistosomiasis haematobium*, endemična je vrsta subsaharske Afrike koja napada urogenitalni sustav i dovodi do kroničnog cistitisa, šistosomijaze. Posljedično kroničnoj upali i njenim komplikacijama nerijetko dolazi do metaplazije stanica i razvoja karcinoma mokraćnog mjehura. (8,17).

### 1.1.3. Klinička slika i dijagnostika

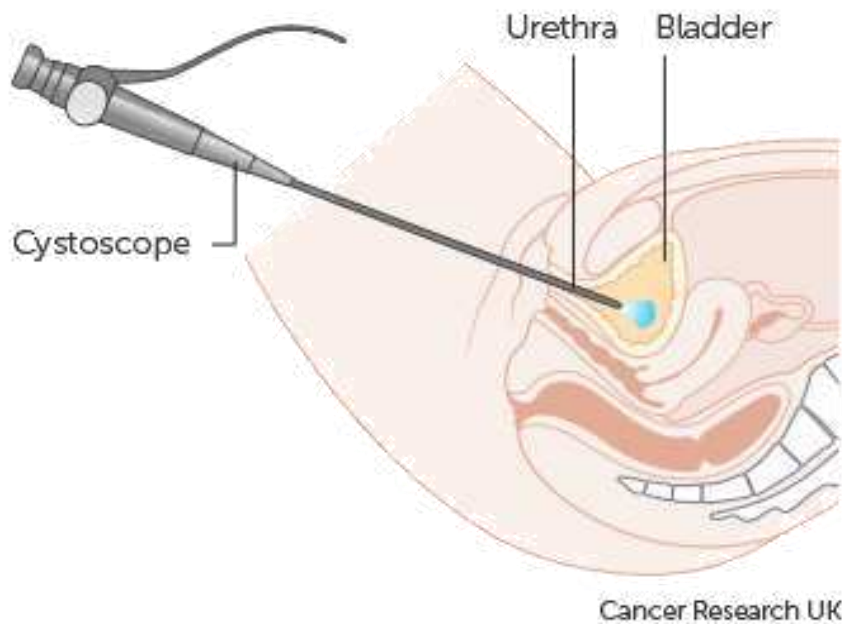
Klinička slika karcinoma mokraćnog mjehura može biti različita, a ovisi o proširenosti, stadiju, kao i o lokalizaciji samog karcinoma. (18) Najčešći simptom je bezbolna mikrohematurija koja se javlja u 85% pacijenata, dok je vidljiva hematurija povezana sa uznapredovanom fazom bolesti i većim stupnjem maligniteta. (4, 19) Često su prisutni i iritativni simptomi koji se očituju većom frekvencijom mokrenja, urgencijom, nokturijom ili disurijom. (19) Ovakvi iritativni simptomi donjeg dijela mokraćnog mjehura mogu upućivati na karcinom *in situ* (Tis). (10) Ako je karcinom smješten u blizini vrata mokraćnog mjehura ili uretre javljaju se i opstruktivni simptomi prezentirani smanjenim ili isprekidanim mlazom urina pri mokrenju, naprezanjem pri mokrenju te osjećajem nepotpunog pražnjenja mjehura. (19) Kod uznapredovale faze bolesti pacijenti mogu razviti simptome poput abdominalne boli, bolova u kostima, zdjelici te gubitak tjelesne mase kojeg se može povezati s metastatskim bolestima. (20)

Dijagnoza karcinoma mokraćnog mjehura postavlja se najčešće cistoskopijom s transuretralnom resekcijom (engl. *transurethral resection of the bladder, TURB*) (Slika 1, Slika 2) nakon čega slijedi patohistološka potvrda bolesti. Potvrda dijagnoze, kao i klasifikacija bolesti određuje se slikovnim dijagnostičkim metodama kao što su intravenska urografija, ultrazvuk (UZV), računalna tomografija (engl. *computed tomography, CT*) i magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance imaging, MRI*). (22)



**Slika 1:** Cistoskopija s transuretralnom resekcijom (TUR) kod muškaraca (21)





**Slika 2 :** Cistoskopija s transuretralnom resekcijom (TUR) kod žena. (21)

#### **1.1.4. Klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura**

##### **1.1.4.1. TNM klasifikacija**

TNM klasifikacija predstavlja sustav za opisivanje maligniteta i proširenosti karcinoma, a koristi se i kao pomoć u prognoziranju stadija karcinoma. Ovaj sustav temelji se na procjeni i opisivanju veličine primarnog karcinoma te njegove invazivnosti u susjedna tkiva (T), na opisivanju zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N) te na postojanju udaljenih metastaza primarnog tumora (M), izvan regionalnih limfnih čvorova. (Tablica 2). (23)

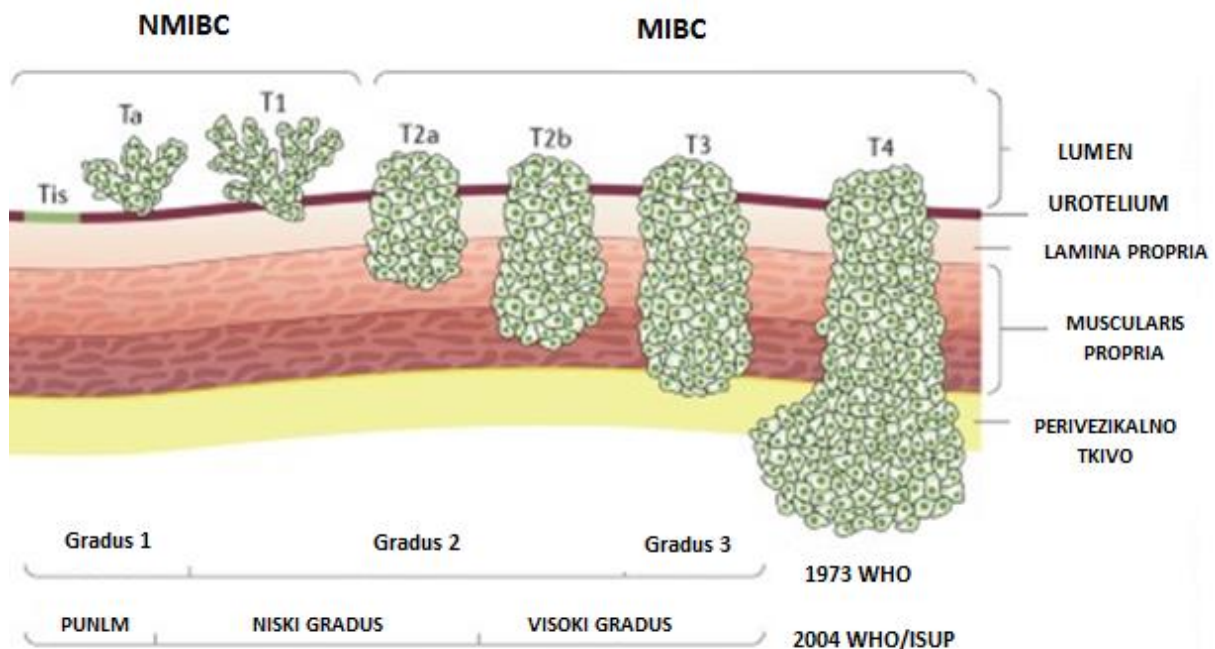
**Tablica 2** – 2017. TNM klasifikacija karcinoma mokraćnog mjehura prema AJCC, 8. izdanje (engl. *American Joint Committee on Cancer*). (24)

<b>PRIMARNI TUMOR (T)</b>	
<b>TX</b>	Primarni tumor se ne može opisati
<b>T0</b>	Nema dokaza primarnog tumora
<b>Ta</b>	Neinvezivni papilarni karcinom
<b>Tis</b>	Urotelni karcinom <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumor napada subepitelno vezivno tkivo (lamina propria)
<b>T2</b>	Tumor napada mišićni sloj
<b>pT2a</b>	Tumor napada površinski mišićni sloj (unutarnja polovica)
<b>pT2b</b>	Tumor napada duboki mišićni sloj (vanjska polovica)
<b>T3</b>	Tumor napada perivezikalno meko tkivo
<b>pT3a</b>	Tumor mikroskopski napada perivezikalno meko tkivo
<b>pT3b</b>	Tumor makroskopski napada perivezikalno meko tkivo
<b>T4</b>	Tumor direktno napada jedno od navedenog: stroma prostate, sjemeni mjehurići, maternica, vagina, zdjelična stijenka, trbušna stijenka
<b>pT4a</b>	Tumor direktno napada stromu prostate, sjemene mjehuriće, maternicu, vaginu
<b>pT4b</b>	Tumor direktno napada zdjeličnu stijenk, trbušnu stijenk
<b>REGIONALNI LIMFNI ČVOROVI (N)</b>	
<b>NX</b>	Limfni čvorovi ne mogu biti određeni
<b>N0</b>	Nema zahvaćenih limfnih čvorova
<b>N1</b>	Jedan zahvaćeni limfni čvor u zdjelici
<b>N2</b>	Više od jednog zahvaćenog limfnih čvora u zdjelici
<b>N3</b>	Metastaze u zajedničkim ilijačnim limfnim čvorovima
<b>UDALJENE METASTAZE (M)</b>	
<b>MX</b>	Metastaze ne mogu biti određene
<b>M0</b>	Nema udaljenih metastaza
<b>M1</b>	Udaljene metastaze

#### 1.1.4.2. Klasifikacija prema NCCN

NCCN (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) smjernice za karcinom mokraćnog mjehura dijele karcinom urotelnih stanica mokraćnog mjehura s obzirom na debljinu zahvaćenosti stijenke mjehura na mišićno neinvezivne (engl. *non-muscle invasive*

*bladder cancer, NMIBC*) : Ta, T1 i Tis, i na mišićno invazivne (engl. *muscle invasive bladder cancer, MIBC*) : T2, T3, T4. (25) Otprilike 75% novootkrivenih slučajeva čine mišićno neinvazivni, papilarni tumori uglavnom ograničeni na sluznicu (Ta; 70-75%), rjeđe na laminu propriju (T1; 20-25%) ili ravne lezije visokog gradusa (Tis; 5-10%). Ostatak čine mišićno invazivni tumori (T2 – T4) te oni koji su već pri dijagnozi imali udaljene metastaze. (26, Slika 3)



**Slika 3** – Vrste karcinoma mokraćnog mjehura prema različitim gradusima i stupnjevima invazivnosti. (26)

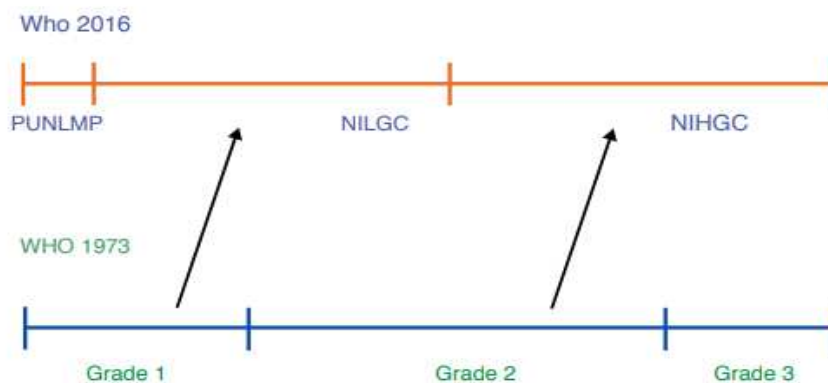
#### 1.1.4.3. Klasifikacija prema WHO

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) 1973. godine predložila je klasifikaciju papilarnih lezija urotelnih stanica u tri razreda (gradusa): G1, G2 i G3, prema kojima najniži gradus (G1) ne pokazuje gotovo nikakvu atipiju, dok najviši gradus (G3) pokazuje veliku atipičnost struktura. (27)

WHO i Međunarodno društvo urološke patologije (engl. *International Society of Urological Pathology, ISUP*) 2004.godine objavili su novu histološku klasifikaciju urotelnih karcinoma koja je pružila novu stratifikaciju pacijenata između pojedinih kategorija starijih klasifikacija.

Međutim 2016.godine, WHO je predložila novu histološku klasifikaciju urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura prema kojoj su Ta i T1 svrstani u niski (engl. *low grade; LG*) i visoki (engl. *high grade; HG*) gradus, dok su svi mišićno invazivni karcinomi urotelnih stanica svrstani u kategoriju visokog gradusa, HG. (Slika 4, Tablica 3)

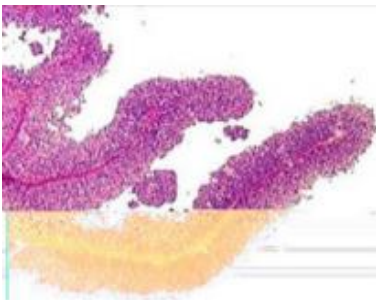
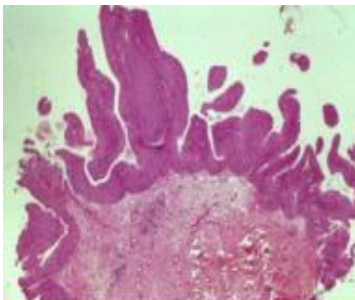
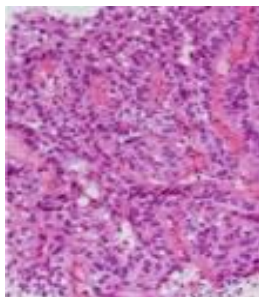
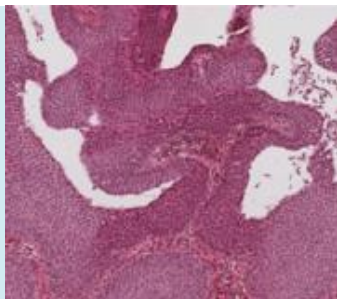
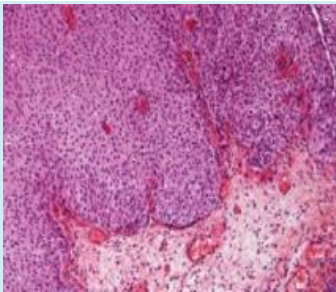
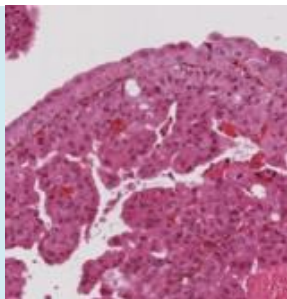
### Usporedba WHO 1973. – 2016.



**Slika 4** - Usporedba klasifikacije urotelnih karcinoma prema WHO iz 1973. i WHO 2004/16.(28)

S obzirom na činjenicu da sustav WHO klasifikacije iz 2004.godine nije u potpunosti implementiran u prognostičke modele, za dugoročno praćenje podataka o pojedinom pacijentu potrebna su oba sustava klasifikacije (WHO 2004./16.). (Tablica 3) (28)

**Tablica 3** – Klasifikacija urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura prema WHO iz 1973. i prema WHO iz 2004./2016. (28)

Tumor gradus	1	2	3
<b>Opis prema klasifikaciji iz 1973.g</b>	Tanke papile u urednom rasporedu	Atipija može biti više ili manje izražena, povećani su slojevi urotela	Izražena atipija, gubitak polarnosti, mitozna
<b>Histološki prikaz</b>			
<b>Biološki potencijal</b>	Papilarna neoplazija niskog malignog potencijala ( <i>engl. papillary neoplasia of low malignant potential, PNLMP</i> )	Niski ( <i>engl. noninvasive low-grade papillary urothelial carcinoma, NILGC</i> )	Visoki ( <i>engl. noninvasive high-grade papillary urothelial carcinoma, NIHGC</i> )
<b>Opis prema klasifikaciji iz 2004/16.g</b>	Tanke papile bez atipije; nije prisutno zadebljanje urotela	Povećani slojevi papila, atipija je rijetka, polaritet je očuvan	Značajna atipija, arhitektura uništena
<b>Histološki prikaz</b>			

### 1.1.5. Liječenje

U svakom novodijagnosticiranom karcinomu mokraćnog mjehura transuretralna resekcija karcinoma (engl. *transurethral resection of the bladder, TURB*) predstavlja osnovni alat za dijagnostiku, određivanje stadija te zlatni standard liječenja popraćen dodatnom intravezikalnom terapijom. (24) Iako se TURB-om mogu u potpunosti iskorijeniti Ta, T1 tumori, oni su izrazito skloni recidivima te mogu napredovati do mišićno invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura (MIBC). Velika varijabilnost u tromjesečnoj stopi recidiva ukazuje da je TURB bio nepotpun ili da u visokom postotku izaziva recidive kod pacijenata, zbog čega je potrebno razmotriti adjuvantnu terapiju kod svih bolesnika. (29, 10)

#### 1.1.5.1. Intravezikalna kemoterapija

Jednokratna instilacija intravezikalne kemoterapije preporuča se nakon TURB – a pacijentima s NMIBC niskog rizika, a provodi se radi smanjenja recidiva ili odgađanja napredovanja karcinoma mokraćnog mjehura u viši gradus ili stadij. (25, 30) Dokazano je da posredna pojedinačna instilacija (engl. *single instillation, SI*) uništava tumorske stanice u cirkulaciji nakon TURB – a te ablativnim učinkom uništava rezidualne tumorske stanice na mjestu resekcije, kao i male, TURB – om zanemarene tumore. (10)

Iako pojedinačne instilacije mitomicina C (engl. *mitomycin C, MMC*), epirubicina ili pirarubicina pokazuju povoljan učinak, zbog manje toksičnosti uz jednaku učinkovitost te nižu cijenu, gemcitabin pokazao se poželjnijim od MMC. (31, 32)

Potreba za daljnjom pomoćnom intravezikalnom terapijom ovisi o prognozi same bolesti. (10) U pacijenata s niskim rizikom, SI smanjuje rizik od recidiviranja bolesti te se smatra standardnim i cjelovitim liječenjem. (33) Međutim, za ostale pacijente s većim rizicima, SI se smatra nepotpunim liječenjem zbog velike vjerojatnosti od razvoja recidiva i/ili progresije bolesti. (10)

Duljina i učestalost dodatnih instilacija intravezikalne kemoterapije još su uvijek kontroverzni, međutim ne bi se trebale provoditi dulje od godinu dana. (34)

### **1.1.5.2. Intravezikalna *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) imunoterapija**

Najbolju učinkovitost u liječenju pacijenata sa srednje visoko i visoko rizičnim ne-mišićno invazivnim karcinomom mokraćnog mjehura (NMIBC) pokazala je intravezikalna imunoterapija. (35) Najčešće korištena adjuvantna, intravezikalna imunoterapija je BCG (lat. *Bacillus Calmette-Guérin*) terapija živim atenuiranim sojem *Micobacterium bovis*. (36)

Metaanalizama potvrđeno je da u bolesnika s tumorima srednjeg i visokog rizika BCG terapija nakon TURB – a smanjuje rizik od razvoja recidiva tumora i to učinkovitije od samog TURB – a ili TURB – a i intravezikalne kemoterapije zajedno. (10) Za optimalnu učinkovitost, terapija se mora davati prema određenom rasporedu održavanja. (37) Preporučena terapija za pacijente s tumorima srednjeg rizika (prema EORTC sustavu ocjenjivanja; engl. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC*) je intravezikalna imunoterapija BCG-om u punoj dozi najviše 1 godinu ili intravezikalna kemoterapija s MMC, dok za bolesnike s visokorizičnim tumorima preporučeno trajanje je 1 do 3 godine BCG terapije u punoj dozi. (24)

Iako se javljaju češće, ali blage do umjerene lokalne i sistemske nuspojave, imunoterapija BCG – om u usporedbi s epirubicinom pokazala je veću korist u smanjenju recidiva, dužem vremenu do razvoja udaljenih metastaza i većim ukupnim preživljavanjem, dok se korist u progresiji bolesti pokazala sličnom. (38)

### **1.1.5.3. Radikalna cistektomija**

Vrlo je vjerojatno da pacijenti koji početno ne reagiraju na intravezikalnu BCG imunoterapiju, neće reagirati ni na daljnju dodatnu terapiju BCG – om, stoga se u takvim slučajevima snažno preporučuje rana radikalna cistektomija (engl. *radical cystectomy, RC*). (10, 39) Iznimno je važno procijeniti potencijalnu korist radikalne cistektomije prema rizicima, komorbiditetima te utjecaju na kvalitetu daljnjeg života pacijenta. (10)

Razumno je razmotriti RC u onih pacijenata s NMIBC koji su u najvećem riziku od progresije bolesti. (24) Nekoliko je opravdanih razloga za razmatranje radikalne cistektomije:

- Preciznost određivanja T1 karcinoma mokraćnog mjehura TURB – om je niska, pa se u 27 – 51% pacijenata pri radikalnoj cistektomiji ipak dijagnosticira mišićno invazivni karcinom mokraćnog mjehura (MIBC).

- Neki pacijenti oboljeli od NMIBC dožive progresiju bolesti u MIBC.
- Pacijenti koji dožive progresiju u MIBC imaju lošiju prognozu od pacijenata kojima je primarno dijagnosticiran MIBC. (24)

Opravdana RC provedena prije progresije bolesti iz NMIBC u MIBC rezultira petogodišnjom stopom preživljavanja pacijenata bez bolesti (engl. *disease – free survival, DFS*) većom od 80%. (10)

#### **1.1.5.4. Recidivi i otpornost na liječenje**

Iako većina pacijenata s dijagnozom NMIBC visokog gradusa (HG) ne umire direktno od svoje bolesti, velika većina podnosi morbiditete recidiva i progresije svoje bolesti. Visoka stopa recidiva tijekom prve dvije godine od postavljanja dijagnoze zahtjeva intenzivan nadzor i raspored pregleda pacijenata, što klinički tretman ove bolesti čini izrazito skupim.

Naime, uz više od 50% pacijenata koji dožive recidiv bolesti, u 10-30% pacijenata bolest napreduje u MIBC. Najbolji odgovor na NMIBC i MIBC daje kombinacija intravezikalne kemoterapije i imunoterapije, međutim glavni problem u liječenju predstavlja razvoj rezistencije na lijek. (40, 41)

Znanstvenici rješenje problema recidiva vide u otkrivanju odgovornih biomarkera, čijim bi se otkrivanjem recidivi mogli na vrijeme predvidjeti te sukladno tome i liječiti. (40)

S druge strane, problematiku otpornosti na terapiju vide u potpunom razumijevanju mehanizma razvoja otpornosti stanica na terapiju, što bi posljedično moglo dovesti do učinkovitog liječenja ove bolesti. (42)



## **2. HIPOTEZA I CILJ**

## 2.1. Hipoteza

1. Postoji razlika u **incidenciji** između pacijenata oboljelih od urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura u 3 dalmatinske županije: Splitsko-dalmatinskoj, Šibensko-kninskoj i Zadarskoj županiji.
2. Postoji razlika u **udjelu oboljelih prema spolu** između pacijenata oboljelih od urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura u 3 dalmatinske županije: Splitsko-dalmatinskoj, Šibensko-kninskoj i Zadarskoj županiji.
3. Postoji razlika u **udjelu oboljelih prema broju recidiva** između pacijenata oboljelih od urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura u 3 dalmatinske županije: Splitsko-dalmatinskoj, Šibensko-kninskoj i Zadarskoj županiji.
4. Postoji razlika u **udjelu oboljelih prema gradusu** između pacijenata oboljelih od urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura u 3 dalmatinske županije: Splitsko-dalmatinskoj, Šibensko-kninskoj i Zadarskoj županiji.

## 2.2. Cilj rada

Na temelju predstavljene teme i njene problematike te definiranih polaznih hipoteza postavljen je cilj ovog rada. Naše istraživanje provedeno je s ciljem utvrđivanja potencijalne razlike u incidenciji, udjelu oboljelih prema spolu, broju recidiva i gradusu između pacijenata oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u 3 dalmatinske županije: Splitsko-dalmatinskoj, Šibensko-kninskoj i Zadarskoj županiji.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici i materijali**

Istraživanje je provedeno na temelju podataka prikupljenih od pacijenata s potvrđenom primarnom dijagnozom neinvazivnog urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura, koji su liječeni u KBC Split (731), OB Šibenik (96) i OB Zadar (231), u razdoblju od 2010. - 2015.godine. Na temelju patohistoloških nalaza iz arhive Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split, Odjela za patologiju i citologiju Opće bolnice Šibenik i Odjela za patologiju, citologiju i sudsku medicinu Opće bolnice Zadar, prikupljeni su svi podaci pacijenata koji su bili potrebni za ovo istraživanje. Među ispitanicima bilo je 250 žena i 808 muškaraca.

### **3.2. Metode obrade i prikupljanja podataka**

#### **3.2.1. Statistička obrada podataka**

Podatke o pacijentima iz pojedine bolnice (KBC Split, OB Zadar, OB Šibenik) prikupljali smo unoseći ih u Microsoft Office Excel u kojem smo pacijente također razvrstali u podskupine s obzirom na parametar koji smo ispitivali. Osim samog razvrstavanja, u MS Excel programu smo analizirali podatke jednostavnim statističkim postupcima (srednja vrijednost, medijan, udio). Za statističku analizu korišten je Hi-kvadrat test koristeći statistički program GraphPad Prism 7.0 (San Diego, CA, SAD) sa statističkom značajnošću  $P < 0.05$ .

### **3.3. Opis istraživanja**

Podatke o pacijentima i njihovoj bolesti analizirali smo unutar svake skupine, odnosno bolnice u kojoj je dijagnoza i postavljena. Unutar svake od 3 zasebne skupine pacijenata, pacijente smo razvrstali i podijelili prema spolu, prema dobnoj skupini ( $\leq 40$  god., 40 – 49 god., 50 – 59 god., 60 – 69 god., 70 – 79 god.,  $\geq 80$  god.), prema gradusu primarne dijagnoze (NG, VG i zasebno *Cis*), prema razvoju i prema broju recidiva unutar promatranog razdoblja od 2011. do 2015.godine te smo ispitali smo postoji li razlika u incidenciji recidiva s obzirom na spol.

Također, odredili smo stopu incidencije NMIBC prema broju stanovništva svake županije kako bismo utvrdili postoji li razlika s obzirom na neki od etioloških čimbenika rizika.

Promatrani parametri:

- Spol,
- Dob (starost pacijenta u vrijeme dijagnoze),
- Gradus (NG/VG),
- Postojanje recidiva,
- Godine / datumi postavljanja dijagnoze i pojave recidiva,
- Broj recidiva.

#### **4. REZULTATI**

#### 4.1. Rezultati istraživanja

Istraživanje je uključilo 1058 pacijenata s dijagnozom NMIBC koji su se liječili u razdoblju od 2011. do 2015. godine u 3 dalmatinske županije. Iz podataka o pacijentima, kao i njihovoj bolesti odredili smo parametre na temelju kojih smo usporedili incidenciju neinvazivnih karcinoma mokraćnog mjehura u 3 dalmatinske županije.

**Tablica 4** – Osnovne značajke pacijenata i karcinoma analiziranih u ovom istraživanju.

N (%)		Splitsko-dalmatinska županija	Zadarska županija	Šibensko-kninska županija	3 dalmatinske županije N = 1058
<b>Medijan dobi (god)</b>		69	70	69	69
<b>Spol</b>					
	<b>Muškarci</b>	558 (76,33)	183 (79,22)	67 (69,79)	808 (76,37)
	<b>Žene</b>	173 (23,67)	48 (20,78)	29 (30,21)	250 (26,63)
<b>Gradus</b>					
	<b>NG</b>	384 (52,53)	101 (29,27)	84 (87,50)	569 (53,78)
	<b>VG</b>	329 (45,01)	231 (66,95)	6 (6,25)	476 (44,99)
	<b>Cis</b>	19 (2,46)	13 (3,78)	6 (6,25)	38 (1,23)
<b>Recidivi</b>					
	<b>R</b>	300 (41,04)	131 (56,71)	55 (57,29)	486 (45,93)
	<b>N</b>	431 (58,96)	100 (43,29)	41 (42,71)	572 (54,07)
<b>Broj recidiva</b>					
	<b>1</b>	99 (55,30)	59 (45,04)	26 (47,27)	
	<b>2 – 3</b>	66 (36,87)	52 (39,69)	14 (25,45)	/ *
	<b>&gt;= 4</b>	14 (7,83)	12 (18,27)	15 (27,28)	
<b>Incidencija po broju stanovnika županije</b>					
	<b>n = N / 10 000</b>	10,05	13,58	9,20	14,54

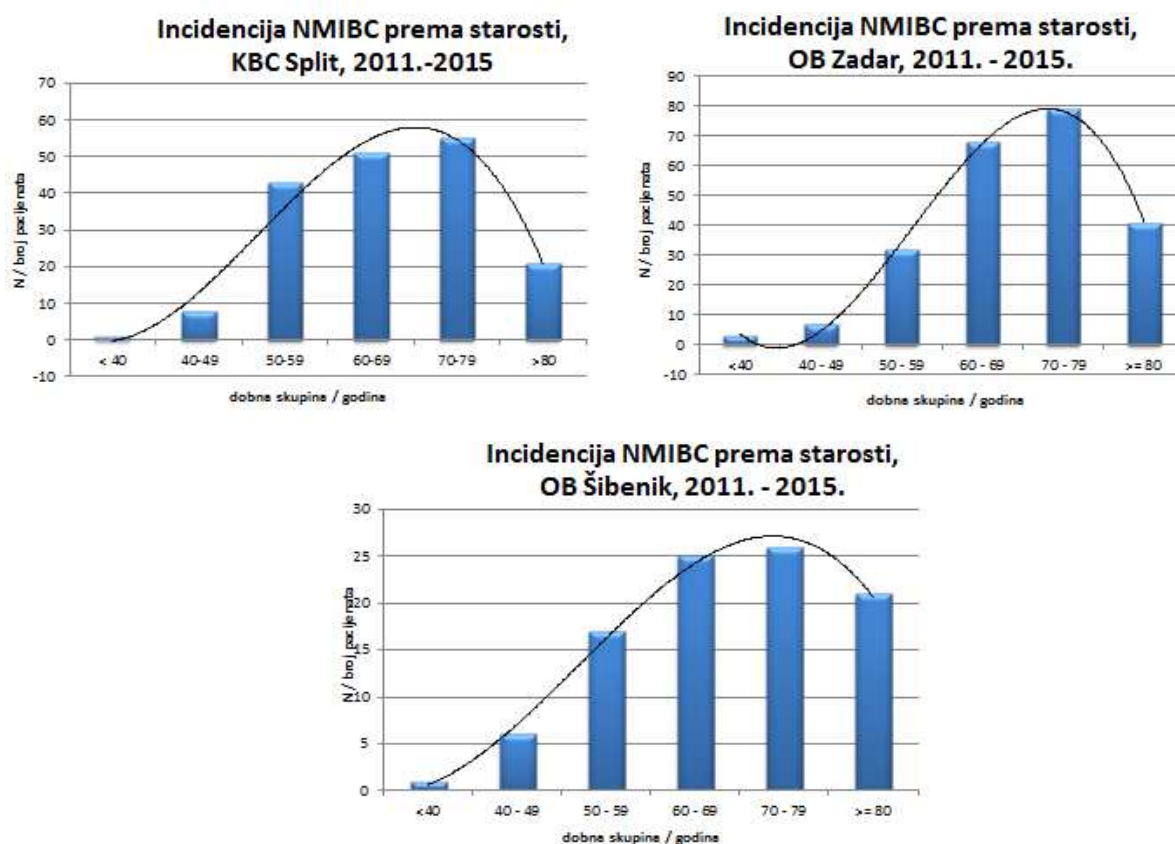
\*Nedostaju podaci

Analizom prikupljenih podataka nije uočena statistički značajna razlika u incidenciji NMIBC između spolova u 3 analizirane dalmatinske županije (P=0,188); u sve tri županije je predominantno zahvaćena muška populacija: Splitsko-dalmatinskoj (muškarci 76%, N=558; žene 24%, N=173), Zadarskoj (muškarci 79%, N=183; žene 21%, N=48) i Šibensko-kninskoj županiji (muškarci 70%, N=67; žene 30%, N=29). (Tablice 4, 5)

**Tablica 5:** Statistička obrada incidencije NMIBC između spolova.

<b>P vrijednost i statistička značajnost</b>	
<b>Test</b>	Hi – kvadrat test
<b>Hi – kvadrat , df</b>	3,343, 2
<b>P vrijednost</b>	0,188
<b>Statistički značajno</b>	Ne

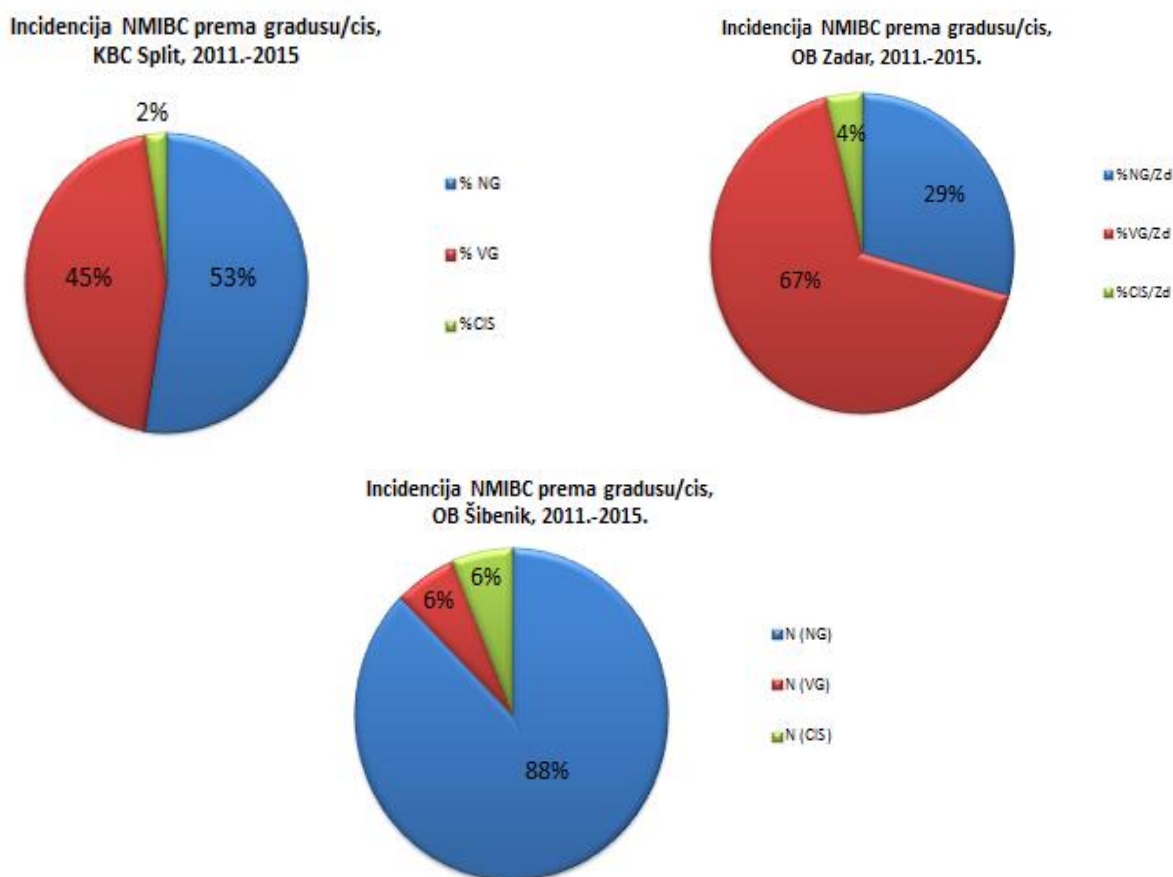
Uzimajući u obzir starost oboljelih u vrijeme dijagnoze, pacijente svih triju bolnica podijelili smo u 6 dobnih skupina s ciljem ispitivanja potencijalne razlike u incidenciji NMIBC u određenoj životnoj dobi. Analiza godišta oboljelih pokazala je najveću učestalost dijagnoze bolesti u dobnj skupini 70 – 79 godina, međutim razlika između županija nije utvrđena. Medijan starosti svih pacijenata je 69 godina. (Tablica 4, Slika 5)



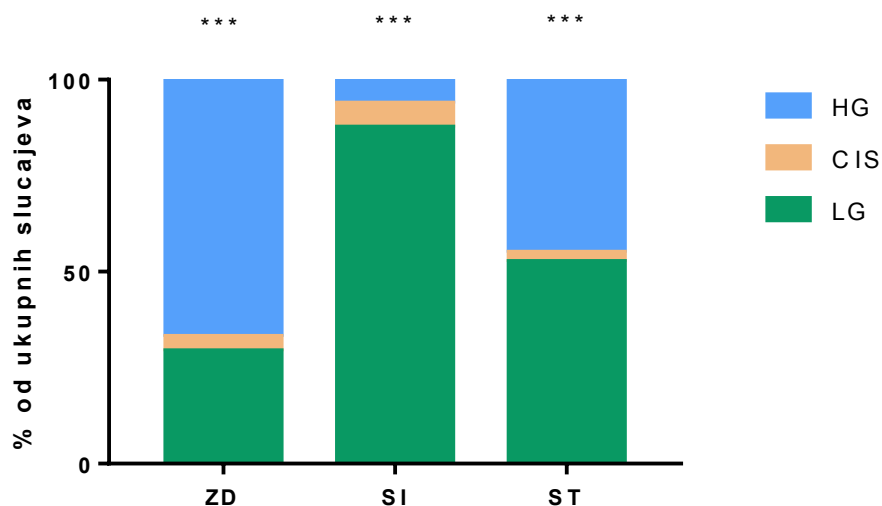
**Slika 5** – Raspodjela incidencije NMIBC prema dobnim skupinama u 3 dalmatinske županije.



Prikupljajući podatke, pacijente smo označili i prema gradusu karcinoma (niski gradus / visoki gradus) te smo naznačili ukoliko je bio izražen *Cis* (carcinoma *in situ*). Promatrajući ove parametre, statistički značajna razlika ( $P < 0,001$ ) uočena je između sve tri županije tj. pripadajuće bolnice. Tako u Splitsko-dalmatinskoj županiji ima nešto više od polovice karcinoma niskog gradusa (53%), u Zadarskoj županiji prevladava visoki gradus (67%), dok je u Šibensko-kninskoj županiji velika većina karcinoma niskog gradusa (88%). (Tablice 4 i 6, Slike 6 i 7)



**Slika 6** – Usporedba incidencije NMIBC prema gradusu (niski gradus, visoki gradus, Cis) između 3 dalmatinske županije u razdoblju od 2011. do 2015. godine.



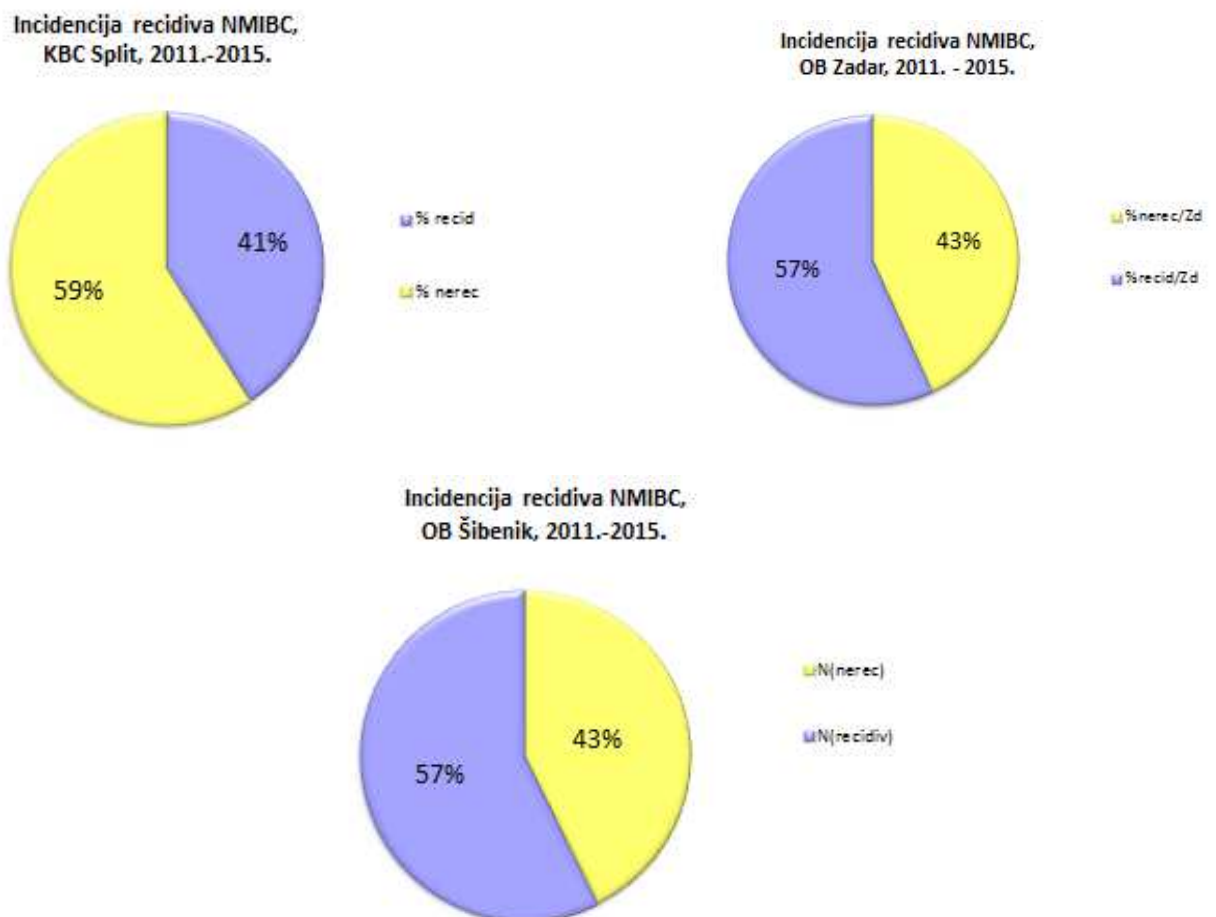
**Slika 7** – Usporedba udjela oboljelih od NMIBC prema gradusu, prema ukupnom broju oboljelih. \*\*\*P<0,001; HG – visoki gradus, CIS – tumor *in situ*, LG – niski gradus.

**Tablica 6** – Statistička obrada udjela oboljelih od NMIBC prema gradusu i prema ukupnom broju oboljelih. (Vidi sliku 7).

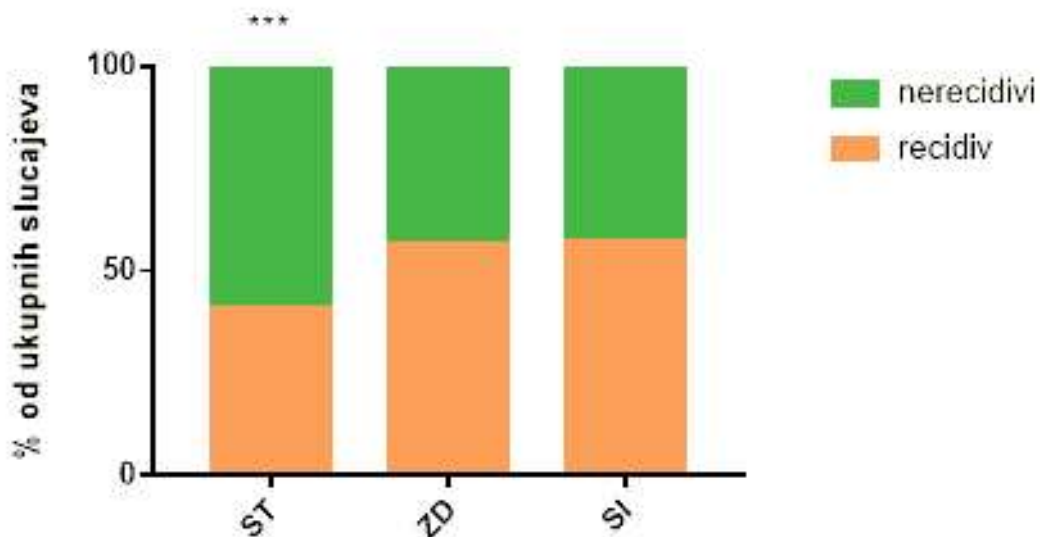
P vrijednost i statistička značajnost	
Test	Hi-kvadrat test
Hi – kvadrat, df	124,9 , 4
P vrijednost	< 0,0001
P vrijednost, sažetak	***
Statistički značajno	Da

Pacijente u svim navedenim bolnicama označili smo i prema postojanju recidiva te smo takve skupine, zasebno, dodatno analizirali prema spolu i prema broju razvijenih recidiva nakon prve dijagnoze. Razlika u incidenciji recidiva NMIBC nije uočena između skupina pacijenata analiziranih u OB Zadar (recidivi 57%, N=131; bez recidiva 43%, N=100) i OB Šibenik (recidivi 57%, N=55; bez recidiva 43%, N=41), dok je razlika utvrđena kod pacijenata analiziranih u KBC Split gdje je nešto više nerecidivirajućih tumora (recidivi 41%, N=300; bez recidiva 59%, N=431,  $P < 0,001$ ). (Slike 8, 9; Tablice 4,7)

Statistički značajna razlika nije uočena ni obradom podataka o broju razvijenih recidiva. (Tablica 4)



**Slika 8** – Usporedba incidencije recidiva NMIBC u 3 dalmatinske županije u razdoblju od 2011. do 2015. godine.



**Slika 9:** Usporedba udjela u pojavnosti recidiva NMIBC prema ukupnom broju oboljelih. \*\*\* $P < 0,001$ .

**Tablica 7:** Statistička obrada oboljelih od NMIBC prema pojavnosti recidiva bolesti, prema ukupnom broju oboljelih. (Vidi sliku 9).

<b>P vrijednost i statistička značajnost</b>	
<b>Test</b>	Hi-kvadrat test
<b>Hi – kvadrat , df</b>	22, 84, 2
<b>P vrijednost</b>	< 0,0001
<b>P vrijednost, sažetak</b>	***
<b>Statistički značajno</b>	Da

Nakon što smo odredili incidenciju recidiva i incidenciju oboljenja prema spolu, ispitali smo koliki će udio žena, odnosno muškaraca, doživjeti recidiv bolesti u odnosu na ukupan broj oboljelih žena, odnosno muškaraca u određenoj županiji tj. pripadajućoj bolnici. Analizom podataka utvrdili smo da spol oboljelog pacijenta ne predstavlja rizik za razvoj recidiva, unatoč tome što je muški spol važan čimbenik rizika za oboljenje od NMIBC. (Tablica 8)

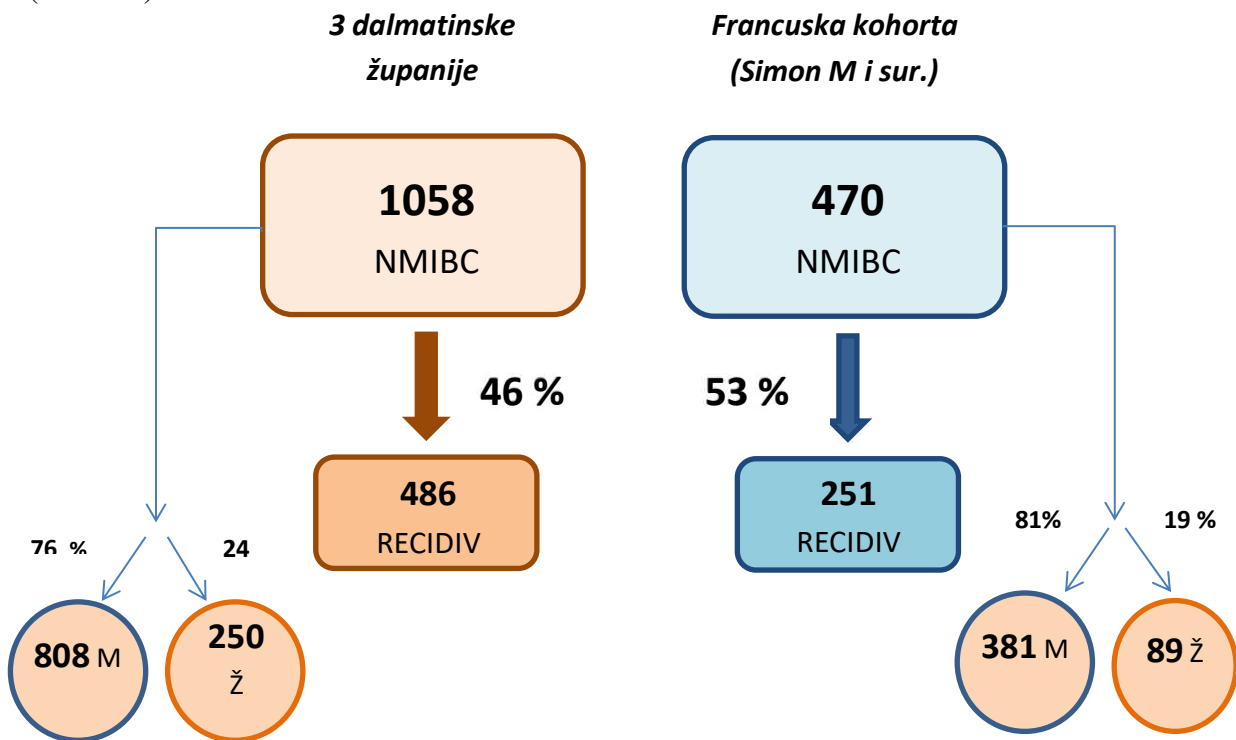
**Tablica 8** – Odnos pojave recidiva u odnosu na oboljenje od NMIBC prema spolovima u bolnicama 3 dalmatinske županije: Splitsko – dalmatinske (KBC Split), Zadarske (OB Zadar), Šibensko – kninske (OB Šibenik).

	<b>KBC SPLIT</b>	<b>OB ZADAR</b>	<b>OB ŠIBENIK</b>
<b>Udio žena s razvijenim recidivom u odnosu na ukupan broj oboljelih žena (%)</b>	27,7 %	56,25 %	51,72 %
<b>Udio muškaraca s razvijenim recidivom u odnosu na ukupan broj oboljelih muškaraca (%)</b>	23,5 %	56,83 %	57,31 %
<b>Omjer spolova (M:Ž)</b>	6 : 7	1 : 1	9 : 8



Prema provedenim istraživanjima gotovo tri četvrtine pacijenata s dijagnozom visoko rizičnog karcinoma mokraćnog mjehura, u razdoblju od 10 godina nakon dijagnoze doživjeti će recidiv bolesti, progresiju, karcinoma ili će umrijeti. (41) U našem kohortnom istraživanju koje je uključilo 1058 pacijenata s primarnom dijagnozom NMIBC, otkrili smo da je gotovo polovica pacijenata (45,93 %, N=486) razvila recidiv bolesti tijekom 5 godina, koliko su dugo podaci i prikupljeni. (Slika 8)

Simon M i suradnici svojim, također retrospektivnim kohortnim istraživanjem provedenim na 470 pacijenata kojima je postavljena dijagnoza te koji su liječeni u razdoblju od 1986. do 2010. godine u francuskoj bolnici Foch (Suresnes, Francuska), utvrdili su nakon prosječnog sedmogodišnjeg praćenja bolesnika da je kumulativna učestalost prvog recidiva u ispitivanoj kohorti dosegla čak 60%. Naše istraživanje nije uzimalo u obzir rizik za razvoj svakog sljedećeg recidiva, međutim oni su prateći u prosjeku 7,2 godine 470 pacijenata, utvrdili da povijest od 2 ili više recidiva povećava rizik za razvoj sljedećih recidiva čak 4,5 puta. (43) (Slika 10)



**Slika 10** – Usporedba rezultata ispitivanja incidencije recidiva dobivenih analizom podataka iz 3 dalmatinske županije s rezultatima kohortnog istraživanja provedenog na odabranoj kohorti francuskih pacijenata. Usporedba incidencije NMIBC prema spolovima. Simon M i sur. (43); M = muškarac, Ž = žena.

Utvrđeni odnos incidencije dijagnoze NMIBC između spolova ne razlikuje se ni u jednoj županiji od onog na globalnoj razini. Osim incidencije same dijagnoze, ispitali smo i incidenciju pojave recidiva između spolova, međutim analizom podataka zaključili smo kako ne postoji povećan rizik za razvoj recidiva kod određenog spola. (Tablica 4)

Srednja starost pacijenata oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura najčešće je unutar dobne skupine 60 – 70 godina. U našim skupinama pacijenata, medijan starosti oboljelih jest 69 godina, dok je najveći broj pacijenata detektiran u dobnoj skupini 70 – 79 godina prema našoj podjeli pacijenata.

Potrebno je također uzeti u obzir ograničavajuće čimbenike ove studije koji su mogli utjecati na dobivene rezultate, naše procijene i zaključke. Glavna ograničenja ove kohorte povezana su s njenom retrospektivnom prirodom. Naime, nedostatak naše studije jest taj što ne daje uvid u kasnije ishode liječenja, nakon 2015. godine kada je prikupljanje podataka i završeno. Tijekom narednih godina vrlo je vjerojatno da su se razvili recidivi i progresija bolesti kod nekolicine pacijenata. Također, apsolutni ishod liječenja nam izostaje, preživljavanje, ali i smrtnost oboljelih.

Imajući na umu česte cistoskopske preglede kojima su oboljeli podvrgnuti, liječenje karcinoma mokraćnog mjehura, od dijagnoze do smrti pacijenta, predstavlja najveći trošak za zdravstvene sustave od svih drugih karcinoma. Cilj u rješavanju tog problema vidi se u povećavanju intervala između dva cistoskopska pregleda kod bolesnika s niskim rizikom (TaG1). (43) Naša studija uključila je pacijente s primarnom dijagnozom urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura (Ta, T1 i *Cis* = NMIBC), međutim nismo detektirali napredovanje same bolesti, razliku rizika od progresije i recidiva između Ta, T1 i *Cis*.

Veliki doprinos mogla bi dati saznanja o incidenciji razvoja recidiva ili progresije bolesti nakon određene terapije (BCG, MMC ili druge neposredne instilacije intravezikalne kemoterapije). U kohortnom istraživanju provedenom od strane Simon M i suradnika, pacijenti koji su uključeni u studiju prethodno su samo bili podvrgnuti TURB-u. Tijekom prikupljanja podataka o pacijentima uključenima u naše istraživanje, nismo imali uvid u terapiju kojoj je pojedini pacijent bio podvrgnut.

Temeljem definiranih hipoteza, cilj nam je bio ispitati potencijalnu razliku u incidenciji ove bolesti između 3 dalmatinske županije, međutim razlika nije zabilježena. (Incidencija po broju stanovnika županije, Tablica 4). Međutim, potrebno je uzeti u obzir migraciju pacijenata



tijekom njihovog liječenja i bolesti između ove tri županije i njima pripadajućih bolnica. Takav ograničavajući čimbenik kojeg ne možemo pratiti, može davati razliku u rezultatima između 3 promatrane skupine unutar 3 dalmatinske županije.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. Nije utvrđena statistički značajna razlika u incidenciji urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura analiziranih u 3 dalmatinske županije: Splitsko – dalmatinskoj, Zadarskoj i Šibensko – kninskoj županiji.
2. Udio oboljelih od urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura, prema spolu, ne pokazuje statistički značajnu razliku između 3 dalmatinske županije: Splitsko – dalmatinske, Zadarske i Šibensko – kninske županije.
3. Ne postoji statistički značajna razlika u udjelima prema recidivu kod oboljelih od urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura u Zadarskoj i Šibensko – kninskoj županiji, dok u Splitsko – dalmatinskoj županiji ima nešto više nerekidivirajućih tumora od recidivirajućih u odnosu na druge dvije dalmatinske županije ( $P < 0,001$ ).
4. Ne postoji statistički značajna razlika u udjelima prema broju recidiva kod oboljelih od urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura u sve tri dalmatinske županije.
5. Utvrđena je statistički značajna razlika u udjelu prema gradusu oboljelih od urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura u 3 dalmatinske županije: Splitsko – dalmatinskoj, Zadarskoj i Šibensko – kninskoj županiji ( $P < 0,001$ ). Najveća zastupljenost karcinoma visokog gradusa prisutna je u Zadarskoj županiji, dok je najveća učestalost karcinoma niskog gradusa prisutna u Šibensko – kninskoj županiji.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I i sur. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018.; 68(6):394–424.
2. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS i sur. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel).* 2020.;8(1).
3. Inamura K. Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology. *Cancers (Basel).* 2018. [citirano 16. listopad 2020.];10(4). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5923355/>
4. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *AFP.* 2017.;96(8):507–14.
5. Vrdoljak, E, Belac-Lovasović I, Kusić, Z, Gugić, D, Juretić, A, Tumori mokraćnog sustava. In: Raič A, editor. *Klinička onkologija. 3. obnovljeno i dopunjeno izd.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. pp.154-159.
6. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *AFP.* 2017.;96(8):507–14.
7. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF i sur. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016.;70(3):458–66.
8. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G i sur. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013.;63(2):234–41.
9. Letašiová S, Medved'ová A, Šovčíková A i sur. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environ Health.* 2012.;11(Suppl 1):S11.
10. Professionals S-O. EAU Guidelines: Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Uroweb.* [citirano 17. listopad 2020.]. Dostupno na: [https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#3\\_2](https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#3_2)
11. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, i sur. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018.;110(5):527–33.
12. Boffetta P, Borron C. Low-Level Exposure to Arsenic in Drinking Water and Risk of Lung and Bladder Cancer: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis. *Dose Response.* 2019.;17(3).
13. Smith AH, Marshall G, Roh T, Ferreccio C, Liaw J, Steinmaus C. Lung, Bladder, and Kidney Cancer Mortality 40 Years After Arsenic Exposure Reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2017.;110(3):241–9.

14. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, i ostali. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018.;7(4):1070–80.
15. Lopez-Beltran A, Montironi R, Raspollini MR, Cheng L, Netto GJ. Iatrogenic pathology of the urinary bladder. *Semin Diagn Pathol.* 2018;35(4):218–27.
16. Vlaovic P, Jewett MAS. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. *Can J Urol.* 1999;6(2):745–8.
17. Poturalski MJ, Magi-Galluzzi C, Liu PS. Squamous Cell Carcinoma of the Bladder Complicating Schistosomiasis: AIRP Best Cases in Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2017;37(2):500–4.
18. Friedman GD, Carroll PR, Cattolica EV, Hiatt RA. Can hematuria be a predictor as well as a symptom or sign of bladder cancer? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 1996;5(12):993-996.
19. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol.* 2007;178(6):2314–2330.
20. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 2002;10(6): 311–322
21. Cystoscopy | Bladder cancer | Cancer Research UK [Internet]. [citirano 15.studeni 2020]. Dostupno na: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/getting-diagnosed/tests-diagnose/cystoscopy>
22. Gamulin M, Ruzic IP, Grgic M, Jazvic M, Solaric M, Zahirovic D, et al. [Clinical guidelines for diagnosing, treatment and monitoring patients with bladder cancer--Croatian Oncology Society and Croatian Urology Society, Croatian Medical Association]. *Lijecnicki vjesnik.* 2013;135(11-12):292-7. [citirano 29. listopad 2020.]. Dostupno na: [https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=254539](https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=254539)
23. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citirano 29.listopad 2020]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
24. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;76(5):639–57.
25. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK. Bladder Cancer, Version 3.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the*

- National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(3), 329-354.
26. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 ;3(1):1–19.
  27. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*.2006;49(3):466–465; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442208/>
  28. Compérat EM, Burger M, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Rouprêt M, et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016.” *European Urology Focus*. 2019;5(3):457–66.
  29. Anderson C, Weber R, Patel D, Lowrance W, Mellis A, Cookson M, et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *J Urol*. 2016 Oct;196(4):1014–20.
  30. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström P-U, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2796–810.
  31. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016 ;69(2):231–44.
  32. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD009294.
  33. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2186–90, quiz 2435.
  34. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*. 2008;53(4):709–19.

35. Kamat AM, Flaig TW, Grossman HB, et al. Expert consensus document: Consensus statement on best practice management regarding the use of intravesical immunotherapy with BCG for bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 225–35
36. Krpina K. Immunotherapy of transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Med flum.* 2017;53(3):314–9.
37. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004;63(4):682–6; discussion 686-687.
38. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2010;57(5):766–73.
39. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2007;177(4):1283–6.
40. Roh YG, Mun MH, Jeong MS, et al. Drug resistance of bladder cancer cells through activation of ABCG2 by FOXM1. *BMB Rep.* 2018;51(2):98-103.
41. Chamie K, Litwin MS, Bassett JC, et al. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis. *Cancer.* 2013;119(17):3219-3227.
42. Chemotherapy drives treatment resistance in bladder cancer | Sandra and Edward Meyer Cancer Center [Internet]. [citirano 15.studeni 2020.]. Dostupno na: <https://meyercancer.weill.cornell.edu/news/2016-10-17/chemotherapy-drives-treatment-resistance-bladder-cancer>
43. Simon M, Bosset P-O, Rouanne M, Benhamou S, Radulescu C, Molinié V, i sur. Multiple recurrences and risk of disease progression in patients with primary low-grade (TaG1) non–muscle-invasive bladder cancer and with low and intermediate EORTC-risk score. *Real FX, editor. PLoS ONE.* 2019;14(2).



## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je ispitati incidenciju urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura (Ta, T1, Cis) u 3 dalmatinske županije te utvrditi potencijalne razlike u rezultatima na temelju različitih parametara.

**Ispitanici i metode:** Provedeno istraživanje uključilo je 1058 pacijenata kojima je u razdoblju od 2011. do 2015. godine postavljena dijagnoza primarnog urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura (NMIBC) te su liječeni u KBC Split, OB Zadar ili OB Šibenik. Podaci o spolu, starosti, godini dijagnoze, gradusu, postojanju recidiva i broju recidiva u promatranom razdoblju, prikupljeni su iz arhive KBC Split, OB Zadar i OB Šibenik. Podaci su potom uneseni u bazu podataka u kojoj su statističkim funkcijama i analizirani.

**Rezultati:** Analizom podataka o pacijentima utvrdili smo da postoji statistički beznačajna razlika u udjelu oboljelih prema spolu između 3 promatrane dalmatinske bolnice. Oboljele smo podijelili u 6 dobnih skupina na temelju kojih smo utvrđivali incidenciju bolesti prema starosti. Najveći broj pacijenata pripada dobnj skupini 70 – 79 godina. Medijan starosti pacijenta oboljelog od urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura je 69 godina. Promatrajući pojavu recidiva bolesti u 3 promatrana centra (KBC Split, OB Zadar, OB Šibenik) nije utvrđena statistički značajna razlika između pacijenata Zadarske i Šibensko-kninske županije, dok je u Splitsko-dalmatinskoj statistički značajno više nerecidivirajućih u odnosu na recidivirajuće tumore ( $P < 0,001$ ). Značajna razlika u rezultatima potvrđena je analizom pacijenata prema gradusu primarne dijagnoze u sve 3 bolnice i to tako da je najveća incidencija karcinoma visokog gradusa u Zadarskoj županiji, a najveća incidencija karcinoma niskog gradusa u Šibensko-kninskoj županiji ( $P < 0,001$ ).

**Zaključak:** Nije utvrđena statistički značajna razlika u incidenciji, spolu i dobi urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura između promatrane 3 dalmatinske županije, ali je utvrđena razlika prema gradusu karcinoma i djelomično prema recidiviranju karcinoma. Dobiveni rezultati pokazuju dobru usporedivost sa stranim kohortnim studijama na temu recidiva urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The incidence of urothelial bladder cancer in Dalmatia.

**Aim of the study:** The aim of this study was to investigate the incidence of urothelial bladder cancer (Ta, T1, *Cis*) in 3 Dalmatian counties and to determine potential differences in results based on different parameters.

**Patients and methods:** The study included 1058 patients who were diagnosed with primary urothelial bladder cancer (NMIBC) in the period from 2011 to 2015 and who were treated at Split University Clinical Hospital Center (KBC Split), General Hospital Zadar (OB Zadar), General Hospital Šibenik (OB Šibenik). Data on sex, age, year of diagnosis, gradus, recurrence and number of recurrences in the observed period were collected from the archives of KBC Split, OB Zadar and OB Šibenik. The data were listed into a database and then statistically analyzed.

**Results:** By analyzing patient data, we found that there was no statistically significant difference in the proportion of patients by sex, who were observed in 3 Dalmatian hospitals. We have divided patients into 6 groups by age, which we used to determine the incidence of the disease according to age. The biggest number of patients belongs to the age group of 70 – 79 years. The median age of a patient with urothelial bladder cancer is 69 years. Observing the occurrence of disease recurrence in 3 observed centers (KBC Split, OB Zadar, OB Šibenik) no statistically significant difference was detected between patients from OB Zadar and OB Šibenik, while in KBC Split there was statistically significantly higher incidence of nonrecurrent, compared to recurrent tumors ( $P < 0,001$ ). A significant difference was confirmed by the analysis of patients according to the gradus of primary diagnosis of urothelial bladder cancers in all 3 observed hospitals. The highest incidence of high grade cancer was found in OB Zadar, while the highest incidence of low grade cancer was found in OB Šibenik ( $P < 0,001$ ).

**Conclusion:** No statistically significant difference was found in the incidence of urothelial bladder cancer, patient sex or age, between the observed 3 Dalmatian counties, but statistical significance in the carcinoma gradus and partial significance in tumor recurrence, was observed. The obtained results show good comparability with foreign cohort studies on the recurrence of urothelial bladder cancer